

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N° 1165

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Christian BIBONNE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 mai 1935 à BORDEAUX (Gironde)

Présentée et soutenue publiquement le :

TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE

en thérapeutique

Oto-Rhino-Laryngologique

Président : Mr. M. AUBRY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Christian BIBONNE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 mai 1935 à BORDEAUX (Gironde)

Présentée et soutenue publiquement le :



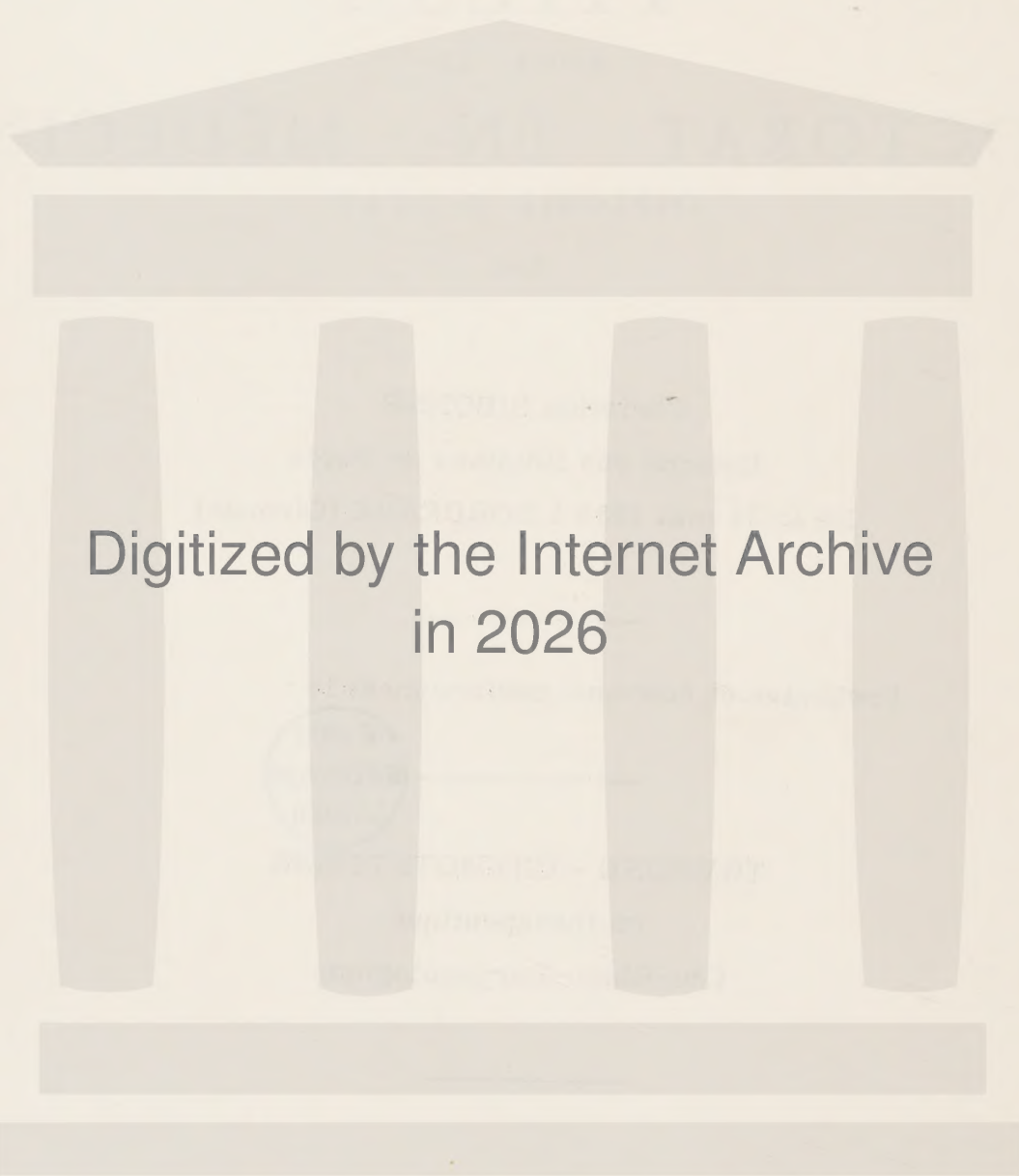
TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE

en thérapeutique

Oto-Rhino-Laryngologique

Président : Mr. M. AUBRY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550219_0039

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNØ (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSE (F.) CHOMETTE (G.) DOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	{ BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUEH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	{ BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie médicale	{ JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZIGONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	BARRES (G.)		DENIKER (P.)
	DEJOURS (P.)	Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Physiologie	DURAND (J.)		FLAVIGNY (H.)
	GIRARD m. conf.		LAPRESLE (J.)
	HUGELIN (A.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	SCHERRER (J.)		CERNEA (P.)
	CHANTEUR (J.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr.
	GOUGEROT (L.) m. conf.		GRELLET (M.)
	pr. s. ch.		CHASSAGNE (P.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf.	Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
	MILHAUD (G.)		MARCHE (J.)
	PELLERIN (P.)		AUVERT (J.)
	ROUCAYROL (J.-Cl)	Urologie	MOULONGUET (A.)
	TUBIANA (M.) m. conf.		QUENU (L.)
	KREIS (B.)		
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)		
	RENAULT (P.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
	ABOULKER (P.)		
Clinique chirurgicale	AMFLINE (A), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	VERNE (J.-M.)		
	PERRAULT (M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	GRASSET (J.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)		BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)		
Conservateur en Chef de la Bibliothèque			
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)		
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)		
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mon Père.

A Ma Mère.

En témoignage de mon affection.

A Ma Femme,

A Mes Beaux-Parents,

En témoignage de leur dévouement.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. AUBRY,

Professeur de clinique oto-rhino-laryngologique
à la Faculté de Médecine de Paris.

Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

Mes plus vifs remerciements vont à
Madame BENDT pour l'aide précieuse
qu'elle m'a apportée dans la réalisation
de ce travail.

A Monsieur le Docteur P. ANDRE.

Laryngologiste des Hôpitaux de Paris.

Chef de service à l'Hôpital Laënnec.

Il m'a accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance et m'a toujours guidé de ses conseils éclairés.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de ma plus vive reconnaissance et de mon sincère attachement.

A Monsieur le Docteur A. LEMARIEY.

Laryngologiste des Hôpitaux de Paris.

Chef du service O.R.L. de l'Hôpital Trousseau.

En témoignage de reconnaissance pour l'accueil
qu'il m'a réservé dans son service.

A Messieurs les Docteurs,

F. PAQUELIN

Assistant des Hôpitaux de Paris.

H. LACOURREYE

Ancien chef de clinique.

Il m'est agréable de les remercier ici pour
leurs conseils de tous les jours.

A Messieurs les Attachés de Consultations,

- Docteur J. HARDY
- Docteur J. TRAINEAU
- Docteur C. BOURREAU
- Docteur P. LANDE
- Docteur P. RICHARD
- Docteur J.-B. SEGAL.

A qui je dois une grande partie de ma formation
O.R.L.

En témoignage de ma plus grande sympathie.

TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE

en thérapeutique
Oto-Rhino-Laryngologique

I N T R O D U C T I O N

Sécrétions exocrines du pancréas, la trypsine et la chymotrypsine possèdent des propriétés lytiques bien établies à l'heure actuelle :

- anti-inflammatoire,
- anti-oedémateuse,
- mucolytique,
- fibrinolytique,
- thrombolytique.

Ces propriétés rendent compte de l'intérêt de ces deux enzymes en thérapeutique, spécialement oto-rhino-laryngologique. Aujourd'hui, traitement de routine, il n'est pas de meilleure preuve de leur efficacité.

Nous nous proposons de rappeler dans un premier chapitre :

- la biochimie,
- la pharmacodynamie,
- l'utilisation thérapeutique dans les différents domaines de la pathologie et en particulier, oto-laryngologique de la trypsine et chymotrypsine.

Mais jusqu'alors, ces deux substances ne pouvaient être utilisées avec profit que par voie parentérale ou "in situ" et l'on a souvent reproché à l'injection intra-musculaire d'être douloureuse.

Mis au point récemment, un mélange d'enzymes protéolytiques (trypsine et chymotrypsine), présenté sous forme de comprimés dragéifiés à dissolution entérique, dosés à 50.000 unités, protéolytiques Armour, se révèle être la première forme de chymotrypsine active par voie orale.

Le double intérêt d'une telle voie :

- absence de réactions douloureuses,

- facilité d'administration permettant d'en élargir les indications,

nous a conduit à l'utiliser en clinique.

L'expérimentation en a été faite dans le service du Docteur P. ANDRE, à l'Hôpital Laënnec, et a porté sur 64 malades. Ce sera l'objet de notre deuxième chapitre.

:--:--:--:--

TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE

BIOCHIMIE

I.= La TRYPSINE découverte par KUHNE en 1867 est le produit de l'activation par l'entérokinase intestinale du trypsinogène, sécrétion exocrine du pancréas. On peut l'obtenir par extraction effectuée directement sur le tissu pancréatique. En effet, la lyse cellulaire très rapide, transforme d'une part le trypsinogène en trypsine et libère d'autre part, une quantité importante d'entérokinase qui complète la formation de l'enzyme.

La trypsine s'obtient sous forme d'une poudre pailletée blanche, stable à 0°, se conservant à température normale détruite à 70°. Elle est soluble dans l'eau, dans les solutions salines faibles, et la glycérine hydratée.

Son isolement à l'état pur et sa cristallisation (Kunitz et Northrop) ont permis de la définir :

- c'est une protéine dont le poids moléculaire est de 36.500,
- le pHi est de 10,5,
- le PH optimum d'action est de 8, 0, mais la zone d'action s'étend jusqu'aux environs de pH6,
- son précurseur inactif, le trypsinogène se transforme spontanément en enzyme actif par une réaction auto-catalytique, bien précisée par Desruelle et Rouery = rupture d'une seule liaison peptidique qui détache du trypsinogène un hexapeptide : le valyl (Aspartyl) 4 - lysine, en laissant à l'extrémité N terminale la séquence : isoleucyl - valyl - glycyll ou trypsine.

- Son action porte sur des protéines, mais elle se heurte dans l'organisme à de nombreuses inhibitions.

- La trypsine hydrolyse les liaisons peptidiques dans lesquelles sont engagées les carboxyles des acides aminés basiques : arginine et lysine. Elle coupe donc les chaînes polypeptidiques en fragments dont l'acide aminé terminal est soit l'arginine, soit la lysine.

II.= L'ALPHACHYMOTRYPSINE est le produit de l'activation par la trypsine du chymotrypsinogène, autre protéinase du suc pancréatique. Cette transformation libère deux dipeptides = la séryl-arginine et la thréonyl-asparagine.

Mais, selon la durée d'activation du chymotrypsinogène par la trypsine et selon les conditions physicochimiques, on peut obtenir de nombreuses variétés de chymotrypsine. Par une activation lente, on obtient les alpha, bêta, et gamma chymotrypsines.

Extraite du pancréas de boeuf, l'alphachymotrypsine est obtenue à l'état pur sous forme cristallisée. C'est la seule variété qui se montre parfaitement stable et celle dont on connaît le mieux les propriétés. Pour ces raisons, c'est elle que l'on utilise en thérapeutique.

Poudre blanche dont les cristaux rhomboédriques sont très solubles dans l'eau. C'est une protéine de poids moléculaire 22.500 dont l'optimum d'activité se fait pour un pH = 8,0.

Elle hydrolyse les polypeptides en coupant les liaisons peptidiques dans lesquelles sont engagés les acides aminés aromatiques, tels que : tyrosine, méthionine, phényl-alanine, tryptophane et leucine. Spectre d'action plus large, donc action protéolytique plus marquée que celle de la trypsine.

De plus, contrairement à la trypsine, elle possède la propriété de coaguler le lait, elle migre moins vite à l'électrophorèse sur papier ce qui permet de différencier les deux enzymes.

ETUDE EXPERIMENTALE

Si le rôle de la trypsine au cours de la digestion était connu, c'est incidemment, que son activité anti-inflammatoire fut découverte et a entraîné de nombreuses expérimentations mondiales. Albert-Delaunay et Suzanne Bazin ont fait la synthèse des connaissances concernant l'activité anti-inflammatoire dans une mise à jour parue dans la Revue de pathologie générale et de physiologie clinique".

En 1952, I.W. Innerfields, A.W. Schwarz et A. Angrist constatent que des lapins qui ont reçu une injection intra-veineuse de trypsine présentent un sang qui ne coagule plus que très lentement. Ces auteurs remarquent, par ailleurs, que la trypsine jouit in vitro d'une forte activité fibrinolytique.

A la suite de ces recherches expérimentales, ils traitent 74 malades atteints de thrombophlébite (63 par voie intra-veineuse, 11 par voie intra-musculaire). Les résultats en sont étonnants :

- pas d'action sur les thrombi,
- par contre, disparition complète en 2 à 3 jours des signes de l'inflammation aiguë.

Ils en concluent que l'action anti-inflammatoire de la trypsine est indépendante de son action fibrinolytique.

H. Cohen, M. Graff, W. Kleinberg, montrent en 1955 l'activité anti-oedémateuse de la trypsine ou chymotrypsine, sur l'oedème généralisé chez le rat blanc, provoqué par une injection intra-péritonéale de Dextran.

L'administration préventive de l'association enzymatique par voie intra-veineuse empêche le développement de l'oedème. Par voie sous cutanée, la réaction oedémateuse est diminuée de 40 à 60 %, par rapport aux témoins.

Sur l'oedème déjà établi les enzymes protéolytiques entraînent la régression rapide (2 heures pour 6 heures chez les témoins).

W. Kleinberg et H. Cohen établissent que l'administration parentérale de trypsine et chymotrypsine à des animaux porteurs d'implants sous-cutanés de coton, réduit nettement le volume des granulomes formés autour des implants.

G.F. Martin et R.P. Brendel et J.M. Beiler constatent sur l'oedème de la patte de rat provoquée par une injection locale de blanc d'oeuf, une réduction de 60 % après injection. Mêmes résultats sur l'oedème de la patte de rat provoqué par l'injection locale d'une suspension de levure. Travaux de V.W. Adamkiewicz, W.B. Rice et J.D. Coll,

W.L. Miechowski et N. Ercoli comparant l'activité des deux enzymes montrent que la chymotrypsine, sur la base de l'unité protéolytique, possède une activité anti-inflammatoire nettement plus importante que la trypsine (elle hydrolyse, nous le savons, cinq acides aminés aromatiques tandis que la trypsine n'hydrolyse que les liaisons de l'arginine et de la lysine).

S. Sherry et A. Titchner par leurs expériences confirment cette dernière constatation.

La trypsine à doses suffisantes possède une action protéolytique circulante fibrinolytique et prothrombolytique circulantes, mais ne stimule pas la dissolution des thrombi chez le chien.

La chymotrypsine, elle par contre, à doses équivalentes, possède ces mêmes actions, mais est associée de plus à une dissolution de 55 % des caillots.

L'action sur la cicatrisation des plaies a été étudiée expérimentalement par J.M. Moss, R. Brendel, J.M. Beiler et G.J. Martin sur des rats, des souris et des lapins soumis à des :

- incisions cutanées,
- trauma provoqués par écrasement.

La cicatrisation se fait plus rapidement que chez les témoins.

De même activation de la régénération du nerf cornéen après section préalable, le réflexe réapparaît 11 jours après la section nerveuse chez les animaux traités, au lieu de 16 chez les témoins.

Ces résultats furent confirmés par M.K. Hamby, M.S. Rheins et F.E. Deatherage : raccourcissement du temps de cicatrisation des plaies provoquées par écrasement chez les lapins et chez les veaux.

Mais, des échecs ou des résultats peu favorables ont également été observés,

- sur l'oedème sous-cutané du rat provoqué par une injection d'huile de croton ou de carrageenine dans une "poche d'air" - travaux de G.K. Kleinfelds et D.V. Habif, travaux de H. Selye : Résultats nuls.

- Action sur l'inflammation chronique provoquée dans la patte du rat par une injection de kaolin : aucun effet de la trypsine pour V.W. Adamkiewicz, W.B. Rice et J.D. Mc Coll.

- 40 à 50 % d'amélioration de l'oedème chronique pour J. Hlavodec, V. Mansfeld et Z. Horakova.

Enfin, pour terminer ces nombreux travaux expérimentaux, signalons que tous les auteurs qui ont étudié la tolérance de ces enzymes s'accordent pour déclarer qu'ils sont particulièrement maniables.

:--:--:--:--:--:--:--:--:~

MODE D'ACTION

De même que les propriétés antiphlogistiques de l'aspirine, de la phénylbutazone et des stéroïdes corticaux demeurent inexpliquées à l'heure qu'il est, malgré l'assez long usage qu'on en a, les mécanismes d'action de la trypsine et alphachymotrypsine n'ont pas encore été découverts. Les hypothèses sont nombreuses :

I - La trypsine serait anti-inflammatoire parce qu'elle est douée d'une action anti-coagulante. Cette action anti-coagulante a été démontrée :

- par I.W. Innerfield et ses collaborateurs, après injection de trypsine chez le chien, ils constatent une baisse fugace, puis une augmentation du taux de l'anti-thrombine sanguine,

- par S. Sherry, - l'injection est suivie d'une baisse rapide du taux du fibrinogène et de la prothrombine,

- par R. Scalabrino, chez l'homme à fortes doses, elle modifie le temps de coagulation du sang et le test de tolérance à l'héparine. Ces deux données redeviennent rapidement normales.

D'où l'hypothèse : amélioration de la circulation sanguine au sein des foyers inflammatoires, les thrombi intra-vasculaires ont moins de tendance à se former, les modifications tissulaires d'origine métabolique après thrombose seraient évitées.

Arguments contre : les doses utilisées en thérapeutique n'entraînent aucune modification de l'héparine (Thèse de Morizot).

Si on augmente par association à d'autres substances le pouvoir anti-coagulant de la trypsine on n'obtient pas de réduction plus importante de l'oedème expérimental.

A - Delaunay et S. Bazin font remarquer que l'héparine, substance anticoagulante couramment utilisée en clinique, ne mérite pas d'être considérée comme un anti-inflammatoire.

II - I.W. Innerfield et ses collaborateurs, G.I. Cétrulo, G.S. Gordon, P. Montête pensent que l'action anti-inflammatoire de la trypsine tient pour une large part à son pouvoir de dissoudre les dépôts de fibrine intra et extra-vasculaire facilitant l'évacuation des substances nécrotiques et par voie de conséquence, le retour au métabolisme normal du tissu.

Cependant, l'alphachymotrypsine, qui elle ne possède pas d'action fibrinolytique, a une action anti-inflammatoire plus forte que celle de la trypsine qui active la profibrinolysine.

De plus, la fibrinolysine ne se comporte pas comme un agent anti-inflammatoire.

III - On admet qu'il doit y avoir un autre mode d'action et l'on évoque l'hypothèse suivante ;

- l'action anti-phlogistique serait liée aux propriétés protéolytiques de l'enzyme. En effet, au sein des foyers enflammés la destruction cellulaire libère dans le milieu des protides et des enzymes lytiques. Celles-ci dégradent les protides en un certain nombre de polypeptides facteurs des phénomènes propres à l'inflammation. Sont ainsi libérés :

- une leuco-toxine qui augmente la perméabilité capillaire et attire les leucocytes,
- une exsudine responsable des exsudats,
- une pyrexine responsable de l'hyperthermie locale et générale,
- une nécrosine qui provoque la nécrose et le gonflement des fibres collagènes.
- un polypeptide qui augmente la modalité et la production des leucocytes.

Les enzymes pourraient agir :

- soit, en dégradant ces complexes polypeptidiques en fractions dépourvues d'action inflammatoire,

- soit, en agissant sur les protéines des parois vasculaires entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et une meilleure évacuation de ces produits de nécrose.

Plaident en faveur de cette explication les faits suivants :

- la dose d'enzyme efficace contre l'oedème de la patte du rat est proportionnelle au titre protéolytique de la préparation injectée (G.F. Martin et Collaborateurs),

- la disparition du pouvoir protéolytique va de pair avec celle du pouvoir anti-phlogistique (observation confirmée par R. Matscher et C. Lupo),

- une dose moindre de trypsine est nécessaire pour obtenir l'inhibition de l'oedème de la patte de rat lorsque l'on injecte celle-ci en même temps que le blanc d'oeuf, preuve de l'action enzymatique au sein même de l'inflammation,

- la trypsine augmente la dispersion du bleu trypan injecté par voie intra-veineuse dans le tissu sous-cutané du lapin. De même, elle augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique - son addition à des antibiotiques ou à des narcotiques assure une meilleure concentration de ces produits dans le liquide céphalo-rachidien.'

Cependant, certains auteurs admettent difficilement ces théories. En effet, il est malaisé d'expliquer le transport de l'alphachymotrypsine au niveau des zones inflammatoires quand on sait qu'elle est très rapidement inhibée après injection par les inhibiteurs spécifiques de l'organisme. Pourtant l'observation courante prouve que l'activité anti-phlogistique peut exister à distance du point d'introduction de l'enzyme, d'où une nouvelle hypothèse séduisante.

IV - L'action anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques est liée aux inhibiteurs de protéase dont elles augmentent le taux.

J. Hladovec, V. Mansfeld et Z. Horakova ont vu qu'une seule injection de trypsine est suffisante pour augmenter de 40 à 50 % chez le rat et en trois jours le taux de l'inhibiteur sérique. En second lieu, l'injection au rat d'inhibiteurs spécifiques de la trypsine leur a semblé aussi active que l'injection de trypsine elle-même sur l'inflammation chronique de la patte du rat entraînée par une injection locale de kaolin.

UTILISATION THERAPEUTIQUE DES ENZYMES PROTEOLYTIQUES

Depuis sa découverte par Kuhne en 1867, la trypsine n'était utilisée que dans le traitement de certains troubles déficitaires de la sécrétion pancréatique externe.

La première utilisation pratique de la trypsine fut faite par Fletchner en 1933 dans le traitement de l'ostéomyélite,

- Stuke en 1949 traite des brûlés,

- en 1950, Reiser, Roelting et Curits débrident des empyèmes par la trypsine, mais ce n'est qu'à partir du jour où furent mises en évidence les propriétés anti-inflammatoires de la trypsine par I.W. Innerfields, A.W. Schwarz et A. Angrist en 1952, que très vite, le champ d'action de l'enzymothérapie s'est élargi.

Les nombreuses indications en ont été précisées par les auteurs italiens lors d'un Symposium sur la Trypsine et Chymotrypsine qui s'est tenu à Milan en avril 1959.

Les expérimentateurs français les ont confirmées et étendues.

Une nouvelle mise au point sur le champ d'activité de ces deux enzymes a été faite lors du "Congrès de thérapeutique enzymologique" qui a eu lieu à Genève en Octobre 1961.

Alphachymotrypsine et Trypsine peuvent être utilisées :

- soit, comme thérapeutique unique dans tous les états inflammatoires pour obtenir la résorption d'un oedème ou d'un hématome, pour rétablir une circulation sanguine ou lymphatique locale, pour prévenir l'apparition d'oedèmes ou d'hématomes.

- soit, complémentaire dans les infections locales en association avec les sulfamides ou les antibiotiques potentialisant leur action car elles favorisent la diffusion des germes microbiens.

Elles peuvent être employées,

- en injection parentérale,
- en injection locale au niveau du foyer inflammatoire,
- en aérosols,
- en instillation endo-cavitaire,
- en application locale par compresses.

Si, comme le déclare le biologiste américain Sherry, les horizons de la thérapeutique enzymatique sont pratiquement illimités, l'usage de la trypsine et chymotrypsine ne se justifie, à l'heure actuelle, pleinement que dans les domaines suivants :

CHIRURGIE GENERALE

- A la dose de 5.000 U.A. par jour, en intra-musculaire, la veille et les 3 jours suivants l'intervention, l'alphachymotrypsine contribue à réduire les oedèmes, les suffusions sanguines post-opératoires, à rétablir la circulation et à activer la cicatrisation des sutures.

- En chirurgie intestinale, dans les syndromes de sténose par oedème des bouches anastomotiques, elle permet d'éviter des réinterventions en rétablissant un transit normal.

- Apport de grande valeur des enzymes dans la thérapeutique décevante des "gros bras" après mammectomie type Halsedt.

- En chirurgie urologique et génitale, intérêt particulier dans les interventions sur les bourses et la verge dans lesquelles oedèmes et hématomes s'observent fréquemment.

- De même, traitement systématique à l'heure actuelle en traumatologie au cours des oedèmes et hématomes de toute nature, oedèmes post-fractures, hémarthroses, hydarthroses, entorses, foulures.

GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE

- Traitement des inflammations aiguës et subaiguës de la sphère génitale en association avec les antibiotiques, telles que :

cervicites,

métrites,

salpingites aiguës et chroniques,

pelvi-péritonites,

- Traitement des obstructions tubaires par voie parentérale ou locale par instillation intra-utérine .

- Prévention et traitement des oedèmes périnéaux après épisiotomie.

ANGIOLOGIE -

Les enzymes protéolytiques sont très utiles :

- dans les ulcères de jambe, où la trypsine appliquée in situ, associée parfois à la voie générale, lyse les membranes diphtéroïdes formant le fond de certains ulcères torpides et dont la présence empêche toute cicatrisation,

- dans les oedèmes, adjuvant précieux du traitement de certains oedèmes post-phlébitiques et de certains lymphoedèmes rebelles.

RHUMATOLOGIE -

- Traitement des péri-arthrites scapulo-humérales par injection locale, péri-articulaire, d'une solution aqueuse d'alphachymotrypsine, 1.000 à 5.000 U.A. par instillation, 2 à 3 par semaine. Intérêt de cette méthode mise en honneur par Barcelo et Sansollu en 1956.

- Même technique d'injections locales péri ou intra-articulaires lors des raideurs articulaires post-traumatiques ou post-opératoires.

PNEUMOPHTISIOLOGIE

Dans le domaine de la pneumophtisiologie, les indications des enzymes protéolytiques sont nombreuses :

- bronchopneumopathies aiguës et subaiguës,
- suppurations pulmonaires chroniques,
- bronchectasies,
- abcès pulmonaires
- asthme hypersécrétant,
- pleurésie.

On peut utiliser la voie générale : 5.000 UA en intra-musculaire,

- les instillations par sonde endo-bronchique, associées aux antibiotiques,
- les aérosols 5.000 U.A. par jour.

Les résultats rapportés sont particulièrement favorables :
amélioration respiratoire,
capacité vitale augmentée,
diminution nette de la viscosité des sécrétions bronchiques facilitant l'expectoration.

OPHTALMOLOGIE

La libération du cristallin avant l'extraction de la cataracte c'est-à-dire la zonulolyse enzymatique représente la principale, la plus efficace, la plus répandue des applications de l'alphachymotrypsine en ophtalmologie.

Découverte par Joaquin Barraquer en 1957, après avoir constaté une luxation spontanée du cristallin, à la suite d'une injection intra-oculaire de chymotrypsine.

Technique : injection dans la chambre postérieure du globe oculaire d'une solution aqueuse d'alphachymotrypsine, pendant 1 à 2 minutes. L'extraction de la cataracte par un des procédés classiques, s'effectue alors sans difficultés de la part de la zonule.

L'alphachymotrypsine a été ultérieurement utilisée dans le traitement :

- des hématomes et oedèmes orbitaires et péri-orbitaires,
- des hémorragies de la chambre vitrée,
- des hémorragies rétinienne,
- Uvéites,
- Chemosis,
- Ulcères dendritiques,
- Affections des voies lacrymales,
- Chirurgie des muscles extrinsèques.

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE -

Les indications essentielles des enzymes protéolytiques, comme thérapeutique O.R.L., ont été précisées par Monsieur le Professeur Aubry, J. Causse et R. Pailler, lors du Congrès thérapeutique de Genève en octobre 1961.

Ces auteurs distinguent des indications majeures, où l'emploi de l'enzymothérapie est devenu systématique et où les résultats sont les plus brillants ;

- Otologie, copho-chirurgie et chirurgie maxillo-faciale, des indications mineures où les résultats sont moins nets, plus difficiles à apprécier, car trypsine et chymotrypsine ne sont que le complément du médicament majeur qui reste l'antibiocorticothérapie.

I - COPHO-CHIRURGIE

A - INDICATIONS MAJEURES

Par analogie avec la zonulolyse enzymatique employée par les ophtalmologistes dans les interventions de cataracte. Monsieur le Professeur Aubry, J. Causse et R. Pailler ont pensé que l'alphachymotrypsine pourrait être de grande utilité en copho-chirurgie pour lyser les filaments fibreux de la

caisse, le mucopérioste qui enserrant souvent l'étrier dans les tympano-scléroses, les otospongioses, de mêmes que dans les tympanoplasties pour dégrader les formations fibrineuses qui noient la caisse, les osselets et les fenêtres.

Les premières observations datent de 1958 et ont fait l'objet d'une communication de J. Causse le 16 Mars 1959 à la société de laryngologie des Hôpitaux de Paris, puis d'un mémoire original de Monsieur le Pr. Aubry, J. Causse et Pailler paru dans les annales d'oto-laryngologie d'avril 1960.

Indications :

- Tympanoplasties,
- Chirurgie stapédienne,
- Otite moyenne sèche adhésive.

Technique :

Application in situ en instillations dès l'abord de la caisse, après avoir décollé le bourrelet de Gerlach, d'un demi à un centimètre cube, d'une solution contenant 5 mg. d'alphachymotrypsine dissous extemporanément dans 10 ou 5 cm³ de sérum physiologique. Dans les tympanoplasties, la solution peut être mise dans la caisse par la perforation tympanique.

Précautions :

- Se servir d'une solution fraîche,
- Eviter absolument que la seringue utilisée contienne des traces d'alcool, car l'enzyme serait inactivée.

Temps d'action.

3 à 10 minutes que l'on met à profit pour la résection de l'angle postéro-supérieur du cadre osseux tympanique dans la chirurgie stapédienne, l'atticotomie exploratrice, et amincissement du greffon dans les tympanoplasties.

Résultats :

Les formations fibrineuses deviennent pâteuses et se laissent facilement délacérer à la pointe fine et même souvent au simple aspirateur. Le mucopérioste se libère rapidement des parois du promontoire ou de la platine et surtout des branches de l'étrier sans tractions intempestives sur elles.

Conclusions :

- Grande facilité du geste opératoire,
- Résultats fonctionnels immédiats, souvent meilleurs du fait d'une libération plus complète de la platine de l'étrier dans la niche de la fenêtre ovale dans la chirurgie stapédienne, d'un meilleur nettoyage de la chaîne des osselets dans les tympanoplasties.
- Par contre, les résultats éloignés ne paraissent pas meilleurs, l'enzyme est incapable d'empêcher la reproduction du périoste et du tissu fibreux générateur d'ankylose secondaire.

Traitements complémentaires :

- On peut associer aux applications locales, les injections intramusculaires en pré et post-opératoire.
- Injections transtympaniques dans les suites opératoires de stapédochirurgie pour pallier aux réactions oedémateuses et aux petites hémorragies qui ont tendance à s'organiser dans la caisse.

II - OTOLOGIE

Les résultats obtenus par l'enzymothérapie dans cette discipline ont résisté à l'épreuve des ans et les indications ont été précisées par J. Bouche, G. Chaix, et M. Hannequin (Annales O.L. Avril 1960).

- Otites moyennes sèches adhésives et tympanoscléroses adhésives,
- Catarrhes tubaires,
- Otites chroniques.

L'action du produit est obtenu là encore par application in situ en injection transtympanique dont les conditions techniques ont été bien codifiées par J.J. Debain, Fabre et Siardet (Annales O.R.L. Paris, décembre 1960).

- Insufflation tubaire préalable,
- Malade en position couchée, tête immobilisée,
- Microscope binoculaire au grossissement 6 ou à défaut loupe,
- Solution d'alphachymotrypsine à 1/2000.

- Seringue à embout coudé, aiguille à biseau très court.

- L'injection est faite, sans anesthésie préalable au ras de la courte apophyse du marteau, en avant ou en arrière, parfois au-dessus.

- Injection poussée sous le contrôle de la vue appréciant le soulèvement du tympan, la répartition du liquide dans la caisse, déterminant ainsi la quantité à injecter.

Les résultats les meilleurs sont constatés dans les cas où le processus adhésif était relativement récent. Dans les otites adhésives anciennes le résultat est moins bon et ces cas relèvent de la copho-chirurgie.

Utilité également de l'alphachymotrypsine en bain d'oreille à la concentration de 1/500 remarquable pour le nettoyage des cavité d'évidement.

III - CHIRURGIE PLASTIQUE ET REPARATRICE - CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE - Traumatologie -

L'alphachymotrypsine en a modifié le pronostic. Elle permet d'en prévenir la plupart des complications. Elle mérite d'être utilisée systématiquement comme couverture de tout acte relevant de cette chirurgie.

A la suite de Moore, 55 cas publiés dans le British journal of Plastic Surgery de février 1959, de nombreux chirurgiens devant les résultats particulièrement spectaculaires obtenus ont envisagé l'emploi de cette thérapeutique antiphlogistique.

En France, C. Dufourmentel, R. Mouly et J. Préaux, rapportent 47 observations portant sur des plasties nasales de réduction, sur des plasties nasales de correction avec greffes osseuses, liftings, plaies faciales et autoplasties cutanées.

Utilisée en pré et post-opératoire à la dose de 20 mg. par jour pendant 4 à 5 jours, ces auteurs après avoir constaté les résultats très favorables insistent sur l'opportunité d'une telle thérapeutique anti-oedémateuse.

"Le gonflement post-opératoire représente un inconvénient qui n'est pas toujours mineur. Outre, la gêne qu'il apporte en toutes circonstances au malade et le désagrément qu'il représente, surtout s'il

s'agit d'une intervention à visées purement esthétiques, il est capable d'altérer les résultats de l'intervention :

- soit, parce qu'il rend les tissus plus vulnérables à l'infection,
- soit, du fait de la traction exercée sur les fils de suture,
- soit, enfin, parce que la vitalité d'un lambeau peut s'en trouver altérée".

G. Carlier, A. Caron et L. Larère de Lille rapportent dans la revue de stomatologie de mars 1960 leur expérimentation sur 120 observations d'oedèmes post-traumatiques et d'oedèmes post-opératoires maxillo-faciaux et confirment l'utilité de l'alphachymotrypsine, qui réduit considérablement l'importance et la durée de la très grande majorité des oedèmes au niveau de la face et par là, corrige rapidement l'aspect inesthétique du malade, les suites douloureuses opératoires et facilite les cicatrisations.

B - INDICATIONS MINEURES

- Sinusite maxillaire et ethmoïdo-antrite en ponctions ou en Proetz.
- Rhinites atrophiques ozéneuses et laryngites sèches croûteuses en aérosols,
- Cancérologie, en particulier chirurgie laryngée pour les oedèmes post-opératoires ou post-radiothérapiques.

:--:--:--:--:--:--:--:--:

L'ASSOCIATION TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE

SOUS UNE FORME ORALE

Nous venons de voir que les indications thérapeutiques de la Trypsine et de la Chymotrypsine se sont rapidement étendues et que chaque jour voit paraître de nouvelles applications.

Parallèlement les voies d'introduction pour une action in situ se sont multipliées.

Par contre, l'action générale des enzymes utilisée seule ou comme potentialisateur de l'effet local, ne peut être mise à profit que par la voie parentérale et essentiellement intra-musculaire.

Or, on fait deux reproches aux injections intra-musculaires :

- la douleur vive au point de piqûre (indéniable - signalée par tous les auteurs),
- les réactions allergiques qu'elle peut déclencher (un cas d'œdème de la langue et du larynx observé, entre autres, par M. le Pr. Aubry et collaborateurs sur une série d'environ 1.000 injections).

On conçoit donc l'intérêt de l'administration entérale de ces enzymes.

- absence de réactions douloureuses évitant aux malades la sujétion des injections,
- facilité d'administration permettant d'en élargir les indications.

Une forme pharmaceutique utilisable par voie buccale d'un concentré enzymatique vient d'être mise au point.

Ce sont les différentes étapes pharmaco-dynamique, toxicologique et clinique, ayant abouti à la naissance de cette nouvelle spécialité venue parfaire la thérapeutique enzymatique qui feront l'objet de notre second chapitre.

:--:--:--:--:--:--:--:--:

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ASSOCIATION TRYPSINE

CHYMOTRYPSINE PAR VOIE ORALE

H. Simonnet, R. Thevenot & M. Auclair ont démontré l'action anti-inflammatoire d'un complexe protéolytique sur des oedèmes expérimentaux.

Les auteurs s'inspirant des expériences de G.J. Martin, R. Brendel & J.M. Beiler, L. Kato et B. COZZY, ont pratiqué leurs travaux sur deux types d'oedèmes :

- oedème généralisé, du type anaphylactique, déclenché par l'administration intra-péritonéale de sulfate de dextran chez le rat,
- oedème localisé, déclenché par l'administration sous l'aponévrose plantaire de la patte du rat d'une quantité fixée de blanc d'oeuf.

Après avoir constaté l'action anti-inflammatoire de la Trypsine et de la Chymotrypsine cristallisées, administrées par voie péritonéale (confirmant ainsi les résultats publiés dans la littérature) et qui portent aussi bien sur l'importance de l'oedème (diminution de volume) que sur sa vitesse d'apparition (retard d'apparition).

De même ils réaffirment que l'action anti-inflammatoire est proportionnelle au dosage protéolytique mis en oeuvre, et que la Chymotrypsine semble avoir une action plus importante.

Mais surtout, ils démontrent que l'inhibition des oedèmes peut être obtenue lors de l'administration des enzymes par voie buccale, à la condition d'utiliser une forme d'administration protégeant les enzymes au cours du transit stomacal.

D'où l'emploi de granules protégés à l'acétophtalate de cellulose (d'un mm. de diamètre environ) ayant posé de délicats problèmes techniques à résoudre : utilisation d'une sonde en polyéthylène suffisamment grosse pour permettre le passage des granules, qui sont poussées à l'aide d'un fin mandrin de polyéthylène glissant dans la sonde.

L'action anti-inflammatoire par voie orale est constatée aussi bien avec les enzymes cristallisées (trypsine et chymotrypsine) qu'avec un complexe enzymatique, qu'elle porte sur l'importance de l'oedème, son délai d'apparition, et sa vitesse de disparition et qu'elle est proportionnelle aux doses.

Les résultats de cette expérimentation ont permis la réalisation d'une forme pharmaceutique composée d'un mélange d'enzymes protéolytiques, présentée sous forme de comprimés dragéifiés à dissolution entérique, dosés à 50.000 Unités protéolytiques Armour.

L'étude toxicologique pratiquée chez des lapins ayant montré la parfaite tolérance de ces comprimés (confirmant les résultats de R.F. Johnson & C.R. Clément sur le chien) l'utilisation thérapeutique a pu être envisagée.

:--:--:--:--:--:--:--:--:--:

UTILISATION THERAPEUTIQUE DES ENZYMES

par VOIE ORALE

Employée à la dose de 8 comprimés par jour, répartis en 4 prises pendant plusieurs jours (5 en moyenne), l'association Trypsin -Chymotrypsine sous forme orale répond aux mêmes usages que les injections parentérales tout en étant plus maniables, c'est dire qu'elle peut être utilisée :

- seule,
- pour renforcer l'action in situ et même l'administration parentérale,
- associée aux antibiotiques, aux corticoïdes.

Des résultats obtenus par des auteurs étrangers qui mettent à profit cette nouvelle voie d'introduction depuis 1960, ont été publiés.

Une statistique, portant sur 1.031 cas, tirés des publications de : B.W. Billow, A.M. Cabodeville, A. Stern, A. Palm, M. Robinson et S.S. Paley,

- C. Beck, A.J. Levine, O.F. Davis et B. Horwitz,
- L.H. Beitel, S.J. Siegel, J. Tendler, P. Reiser et S.B. Harris,
- W.J. Reich, M.J. Nechtow,
- S.J. Taub,
- C.N. Rothburd,
- H. Rothmann

met en évidence les résultats que l'on peut escompter d'une telle thérapeutique.

Nous les résumons dans un tableau d'ensemble ci-après :

<u>Diagnostic</u>	<u>Nombre de patients</u>	<u>Résultats</u>		<u>Nuls</u>
		<u>excellents</u>	<u>Moyens</u>	
<u>Traumatologie</u>				
- Contusions, hématomes	133	109	17	7
- Fractures avec oedèmes	36	26	8	2
- Entorses - foulures	28	18	6	4
- Trauma divers	31	28	2	1
<u>Thrombophlébites</u>	95	77	14	4
<u>Gynécologie</u>				
- Inflammations pelviennes	44	29	7	8
- Episiotomie	205	205	0	0
<u>Maladies des voies respiratoires</u> <u>broncho-pneumopathies aiguës et</u> <u>chroniques,</u> Sinusites, angines	89	68	20	1
<u>Ulcères de l'estomac</u>	133	102	8	23
<u>Conjonctivite</u>	19	18	0	1
<u>Chirurgie bucco-dentaire</u>	177	161	12	4
<u>Inflammations diverses</u>	41	37	3	1
<u>Total :</u>	1.031 =====	878 ===	97 ==	56 ==

En France, l'enzymothérapie orale en est encore au stade d'expérimentation clinique. Certaines observations ont été publiées récemment. Citons :

En Stomatologie, les résultats obtenus par Monsieur le Professeur Dechaume réunis dans le tableau ci-dessous :

	Nbre de Cas	R E S U L T A T S			
		Excel- lents	Bons	Moyens	Nuls
Extraction de dent de sagesse inférieure.	8	3	4	1	0
Extraction de dents, autres que la dent de sagesse.	8	5	3	0	0
Extractions multiples	5	4	1	0	0
Oedèmes secondaires à des extractions.	3	-	2	1	0
Réaction fluxionnaire après traitement radiculaire	1	0	0	1	0
Ablation de kystes dans maxillaires	10	5	3	1	1
Ablation des tumeurs non kystiques	4	1	2	1	0
Intervention sur les parties molles	2	2	0	0	0
Traumatismes faciaux avec ou sans fractures	9	7	2	0	0
Rhinoplastie	1	1	0	0	0
<u>Total</u>	<u>51</u> ==	<u>28</u> ==	<u>17</u> ==	<u>5</u> =	<u>1</u> =

Signalons que Mr. le Pr. Dechaume n'a constaté aucun signe d'intolérance sur ces 51 observations.

En Pneumophtisiologie - Conil Lacoste dans sa thèse (Paris 1961) met en évidence, par plusieurs observations, l'action remarquable de l'association trypsine-chymotrypsine sur la fluidification des crachats entraînant comme conséquence une amélioration de la toux et de la dyspnée.

En Oto-rhino-laryngologie - L'association trypsine-chymotrypsine sous une forme orale expérimentée par le Dr. Freche a fait l'objet d'une communication au Congrès d'enzymologie de Genève (Octobre 1961) par Monsieur le Pr. Aubry J. Causse et R. Pailler.

Utilisée essentiellement en pré et post-opératoire pour éviter les oedèmes après intervention. Les résultats en sont les suivants :

- 6 rhinoplasties : 6 résultats excellents,
- une intervention Caldwell Luc pour sinusite maxillaire : résultat excellent,
- hématome laryngé post-traumatique = résultat très favorable.

Par contre, peu d'action dans les phénomènes d'oedèmes observés dans les cancers irradiés ou non :

- Oedème laryngé après thyroïdectomie pour adénocarcinome plus curage ganglionnaire + radiothérapie : effet nul.

- Cancer d'une bande ventriculaire droite traité par radiothérapie ayant entraîné un oedème laryngé : résultat peu favorable en raison de l'intolérance à la thérapeutique enzymatique = 2 heures après l'ingestion, le malade se plaint de bouffées de chaleur, de malaises, la fièvre monte à 38 °2. Sédation des troubles avec l'arrêt du médicament.

- Cancer de l'amygdale droite traité par radiothérapie, résultat médiocre.

- Tumeur de la base de la langue avec adénopathie bilatérale aucune modification de l'infiltration.

NOTRE EXPERIMENTATION EN O.R.L. DE LA
TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE PAR
VOIE ORALE

Précédés de ces résultats favorables obtenus tant à l'Etranger qu'en France, nous avons expérimenté l'association enzymatique par voie orale dans le service d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital Laënnec (Service du Dr. P. André) sur 64 Malades. Les conditions particulières de la clientèle hospitalière font que nous n'avons pu retirer que 52 observations complètes de malades hospitalisés durant l'emploi du produit et revus par la suite. Les 12 observations restantes concernent les patients suivis à la consultation (8 sinusites maxillaires, 2 sinusites frontales, 2 otites adhésives) et ne rentrent pas en ligne de compte dans nos conclusions.

Notre expérimentation a porté sur les points suivants :

- Etude du parallélisme d'action des enzymes protéolytiques par la voie orale et par la voie intra-musculaire.

- La grande maniabilité du produit, son mode d'administration par voie orale, nous ont poussé à en élargir les indications, notamment en post-opératoire. Dans ces cas, les critères d'expérimentation ont été : la connaissance des phénomènes habituels post-opératoires et la comparaison de ces phénomènes chez des malades traités et chez des opérés témoins non soumis à la thérapeutique.

Chaque fois que les phénomènes post-opératoires ont disparu chez l'opéré, soumis au traitement, deux fois plus vite que chez le témoin, nous avons accordé la cotation : excellent.

Lorsque cette durée a été plus courte que chez le témoin sans être diminuée de façon aussi spectaculaire, nous avons accordé suivant les degrés, la cotation : bon ou moyen. Enfin, chaque fois que la thérapeutique paraissait être sans action, nous avons coté : nul.

D'autre part, notre expérimentation a également porté dans tous les cas sur :

- l'absence des faits secondaires,
- l'absence d'incidents ou d'accidents thérapeutiques.

Nos 52 observations se décomposent de la manière suivante :

- 25 amygdalectomies,
- 3 phlegmons de l'amygdale,
- 3 résections sous-muqueuses de cloison,
- 3 rhinoplasties,
- 1 rhinophyma,
- 3 fractures des os propres du nez, dont une sans déplacement, mais accompagnée d'un volumineux hématome en regard du malaire,
- 2 opérations de Caldwell-Luc
- 2 opérations de De Lima,
- 1 sinusite frontale,
- 2 laryngoscopies en suspension,
- 4 ablations de polypes du larynx (sous laryngoscopie indirecte),
- 4 curages ganglionnaires jugulo-carotidiens, et enfin,
- 3 observations diverses, mastoïdite-méningite chez un enfant de 14 ans ; volumineux hématome fessier et phlébite superficielle de lasaphène interne.

Dans tous les cas, la posologie a été de 8 comprimés par jour, en 4 prises, un jour avant l'intervention et les 4 jours suivants ou de 5 jours lorsqu'on n'intervenait pas.

RESULTATS.

I - AMYGDALECTOMIES

Dans l'amygdalectomie, la mise systématique de l'opéré au complexe enzymatique, nous a donné sur 25 cas :

<u>Cas</u>	<u>Excellent</u>	<u>Bon</u>	<u>Moyen</u>	<u>Nul</u>
25	10	12	1	2

Nous nous sommes basés sur la rétrocession de l'oedème des piliers et du voile autant que sur la persistance de douleurs spontanées et à la déglutition, signe éminemment subjectif qui d'ailleurs dans les 2 cas nuls, coïncidait avec des sujets particulièrement pusillanimes.

Dans les 25 amygdalectomies par contre, aucun accident hémorragique primitif ou secondaire, aucune complication infectieuse post-opératoire n'ont été enregistrés.

II - PHLEGMONS PERI-AMYGDALIERS.

Sur les 3 phlegmons de l'amygdale traités par les enzymes, 2 étaient diagnostiqués à un stade précoce, il semble à ce stade que la trypsine - chymotrypsine associée à la vaccinothérapie et à l'antibiothérapie ait renforcé la double action calmante et abortive de la thérapeutique.

Dans le phlegmon de l'amygdale incisé, elle a notablement raccourci la durée habituelle des phénomènes post-opératoires.

III - CHIRURGIE DU NEZ ET DES SINUS.

C'est nettement dans cette chirurgie que nous avons enregistré les résultats les plus significatifs dans les suites opératoires.

	<u>Cas</u>	<u>Excellent</u>	<u>Bon</u>	<u>Moyen</u>	<u>Nul</u>
- Résections de cloison	3	3	0	0	0
- Rhinoplasties	3	2	1	0	0
- Fractures des os propres du nez (dont 2 réduits)	5	2	0	1	0
- Caldwell-Luc	2	2	0	0	0
- De Lima	2	2	0	0	0
- Sinusites frontales	1	1	0	0	0

La réaction inflammatoire qui obstrue plus ou moins complètement les fosses nasales dans les suites opératoires de la résection sous-muqueuse de cloison, a été spectaculairement supprimée ; dans les 3 observations :

- pas d'hémorragie au démêchage,

- une seule fois, une élévation thermique à 38°5 dans les suites opératoires : elle est fréquente après la résection sous-muqueuse de cloison.

Dans les fractures des os propres du nez et les rhinoplasties, l'œdème et l'ecchymose de la région sous-orbitaire ont été 2 fois sur 3 raccourcis, notablement dans la durée de leur évolution.

Le gonflement jugal, empâtement induré et douloureux en regard de la fosse canine que l'on enregistre dans les suites de l'opération de Caldwell-Luc, qui remonte jusqu'à l'angle interne de l'œil et la racine du nez, dans les suites de l'opération de De Lima, a été quatre fois sur quatre réduit en intensité et en durée de manière indiscutable.

IV - CHIRURGIE DU LARYNX et du COU.

Nous n'avons pas expérimenté les enzymes protéolytiques dans la chirurgie d'exérèse du larynx. D'abord parce qu'il ne semble pas qu'un traitement anti-inflammatoire et anti-oedémateux s'impose particulièrement dans ce cas précis.

Ensuite, parce qu'il nous semble bien difficile de choisir des critères permettant de juger l'efficacité du traitement dans les suites d'une telle chirurgie.

C'est cette difficulté que nous avons rencontrée dans les quatre cas de curage ganglionnaire jugulo-carotidien, que nous avons traités. Les 4 fois, les délais de cicatrisation ont été les mêmes que chez les opérés témoins, les phénomènes post-opératoires analogues, les suites simples.

Par contre, en matière de laryngologie, deux indications semblent plus intéressantes,

- l'ablation des polypes du larynx, puisque nous avons constaté avec la prise orale des enzymes, 3 fois sur 4, la diminution des réactions

oedémateuses localisées et des signes fonctionnels douloureux post-opératoires,

- la laryngoscopie en suspension, qui, à côté des avantages que nous connaissons n'en est pas moins traumatisante parfois.

Il est fréquent, d'enregistrer les jours suivants, un oedème douloureux de la base de langue, de l'épiglotte et du voile qui a été amélioré les deux fois par le traitement.

ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES.

La forme orale de la trypsine - chymotrypsine nous paraît étonnamment bien supportée nous l'avons presque toujours employée en association avec les antibiotiques (pénicilline, streptomycine), elle a même été une fois administrée à une asthmatique notoire sans aucun dommage.

Nous n'avons sur les 52 observations enregistrées, constaté :

- aucun effet secondaire,
- aucun accident.

Deux fois, nous avons assisté à des incidents :

- une sinusite frontale opérée a présenté une éruption cutanée généralisée qui était due, non aux enzymes, mais à la pénicilline comme l'a prouvé la disparition de l'éruption lors de la suppression de la pénicillinothérapie alors que le traitement enzymatique était maintenu.

- un opéré (curage ganglionnaire jugulo-carotidien pour adénopathie cancéreuse sans point de départ décelable) a présenté après l'ingestion des comprimés, dans un délai de quelques heures, des troubles gastriques à type de pesanteur et de crampes qui ont disparu à l'arrêt du traitement. Il semble dans ce cas que l'enzymothérapie ait été en cause, mais il faut signaler que des signes d'intoxication éthylique, clinique et anamnestique étaient nets chez ce malade, et que la présence d'une gastrite éthylique était hautement probable.

CONCLUSIONS.

- L'administration par voie orale de l'association trypsine - chymotrypsine donne au moins les mêmes résultats que les injections de chymotrypsine dans les cas où celle-ci était indiquée.

- La grande maniabilité du produit, la voie d'administration orale nous ont permis d'élargir les indications de l'emploi de l'enzyme en oto-rhino-laryngologie. Retenons que c'est surtout dans la chirurgie de l'amygdale, du nez et des sinus, qu'elle s'est avérée un adjuvant précieux en pré et post-opératoire, à la dose de 8 comprimés par jour pendant 5 jours.

- Enfin, il s'agit d'un produit remarquablement toléré.

:--:--:--:--:--:--:--:--:~

C O N C L U S I O N S

La contribution efficace à la thérapeutique anti-inflammatoire et anti-oedémateuse apportée par la trypsine et chymotrypsine, a fait que ces deux enzymes ont suscité de nombreux travaux dans le monde entier.

Nous avons essayé d'en faire une mise au point.

Les méthodes de plus en plus précises utilisées pour l'extraction et la purification de ces enzymes ont permis une analyse poussée du point de vue biochimique.

Leurs propriétés anti-inflammatoire, anti-oedémateuse, fibrinolytique, mucolytique et thrombolytique sont aujourd'hui bien établies grâce à l'expérimentation animale dont nous avons signalé les principaux travaux.

Par contre, leur mécanisme d'action, qui doit se situer dans l'intimité cellulaire reste encore du domaine des hypothèses.

A leur naissance, elles ne possédaient qu'un champ d'action très restreint en thérapeutique : suppléance d'une sécrétion exocrine pancréatique défaillante. Aujourd'hui, les horizons de l'enzymothérapie sont pratiquement illimités. Cependant, seules certaines indications ont résisté à l'épreuve des ans et le temps a permis de décanter les principales dans les domaines suivants :

- Chirurgie générale et en particulier traumatologie,
- Gynécologie obstétrique,
- Pneumophtisiologie,
- Angéiologie,
- Ophtalmologie,
- En O.R.L. Trypsine et Chymotrypsine :

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. AUBRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

de la TRYPSINE - CHYMOTRYPSINE par voie orale

- BECK Ch., LEVINE A.J., DAVIS O.F., HORWITZ B.
Etude clinique d'une préparation orale à base d'enzymes
anti-inflammatoires
Clinical Medecine, 1960, 7, N°3, 519-522.
- BILLOW B.W., CABODEVILLE A.M., STERN A., PALM A., ROBINSON M., PALEY S.
Expérimentation clinique d'une association d'enzymes
anti-inflammatoires à absorption intestinale.
Southwestern Medecine, 1960, 41, N° 5, 286-287.
- CONIL-LACOSTE F. L'association trypsine -chymotrypsine utilisée par voie
générale dans le traitement des bronchites chroniques.
Thèse Doct. Méd. Paris 1961.
- COWAN A.B. Etude de l'emploi d'une préparation à base d'enzymes
protéolytiques anti-inflammatoires dans le traitement des
lésions traumatiques de la peau et des tissus sous-jacents.
The Medical Press, 1961, 245, N° 6367, 453-454.
- DECHAUME M., GRELLET M., LAUDENBACH P., CAYRON R.
Bilan thérapeutique 1956-1961 - stomatologie
Gazette Méd. de Fr. 1962 (janvier) N° spécial, 273-280.
- DECHAUME M., GRELLET M., VIROLE J.
Expérimentation sur une chymotrypsine active par voie
buccale
Annales de stomatologie (janvier 1962)
- EDELSTEIN M.M. Emploi d'une chymotrypsine en chirurgie plastique
The California Clinician, 1960, 56, n°4, 81-83.
- EDELSTEIN MM. Chymotrypsine buccale
The California Clinician, 1960, 56, n°6, 169-171.

- GERCHGALL J., MILSTEAD J.,
Traitement enzymatique de l'inflammation et de la douleur.
Dental survey, 1961, 37.
- CESSERT C.F. et ses Collaborateurs
Actions d'une préparation enzymatique dans les écoulements
de l'oreille moyenne.
Annals of O.R.L., 1960, 69, 936-955.
- MACKENZIE E.B.
Essai préliminaire des enzymes par voie orale dans le
traitement de l'oedème post-opératoire de l'extraction de
dents de sagesse.
J. of Roy. Nav. Medical Service, 1961, 47, N° 4, 140-142.
- PAIN F.
Mouvement annuel en O.R.L.
Gaz. Méd. de Fr. 1961, 68, N° 23, 2919-2928.
- SCHMITZ H.E., PAVLIC R.S.
Contrôle de l'oedème et de la douleur dans les épisiotomies.
Emploi d'enzymes protéolytiques par voie buccale.
J. of. Obst. and Gyneco. 1961, 17, N° 2, 260-262.
- SIMON S.W., HARMON G.A.
Comparaison de divers expectorants grâce à une nouvelle méthode de détermination de la viscosité des expectorations.
J. of allergy (à paraître).
- SIMONNET H., THEVENOT R., AUCLAIR M.
Action anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques administrés par voie buccale.
Communication au Congrès de Thérapeutique (Genève) Oct. 1962, Méd. et Hygiène, 1961, 19, N° 518, 731.
- STREIKER F.B.
Nouvelles indications d'une chymotrypsine en posologie.
J. of Am. Pod. Ass. 1961, 51, 713-718.
- TAUB S.J.
Une chymotrypsine dans la thérapeutique de l'asthme bronchique.
Clinical Medecine, 1960, 7, N° 12, 2575-2577.
- TEITEL L.H., SIEGEL S.J., TENDLER J., REISER P., HARRIS.
Observations cliniques sur 306 malades.
Ind. Medecine and Surgery, 1960, 29, 150-152.
- TOTO P.D.
Etude clinique d'une thérapeutique enzymatique anti-inflammatoire dans l'inflammation et la douleur.
J. of Dental Medecine 1962, janvier.
-

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMKIEWICZ V.W., RICE W.B., Mc. COLL J.D.
Antiphlogistic effect of trypsin in normal and in adrenalectomised rats.
Canad. J. Bioch. a. Phys. 1955, 33, 332.
- ALLGOWER M. La Trypsine et la chymotrypsine en chirurgie.
VII. Cong. Int. Ther. Genève, Oct. 1961
Médecine et Hygiène 1961, 19, N° 518
- AMBRUS J.L., AMBRUS C.L., BACK N., SOKAL. J.E., COLLINS G.L.
Clinical and experimental studies on fibrinolytic enzymes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-58, 68, 97.
- ASTRYP P. Fibrinolysis in the organism
Blood. 1956, 11, 781
- AUBRY M., CAUSSE J., PAILLER R.
L'alphachymotrypsine en cophochirurgie.
Annales d'oto-laryngologie, 1960, 77, 270.
- BABILLOT J., DUCROS R.
Alpha-chymotrypsine et trophoedèmes.
Entretiens Bichat, 1961, Thér. 199.
- BARBIERI A. de Significato ed attivita biologiche degli enzimi proteolitici, C.R. Symp. Trypsine et Chymotrypsine, Milan avril 1959.
- BARCELO P., SANS SOLA L.
Nouveau traitement médical des péri-arthrites scapulo-humérales.
Revue Rhum. 1956, 23, 862.
- BARCELO P. SANS SOLA L.
La chymotrypsine dans le traitement des maladies rhumatismales.
VIIè Cong. Un. Int. Thér. Genève Octobre 1961
Méd. Hyg. 1961, 19, N° 518.
- BARRAGUER J. Zonulolisis enzimatica.
Comm. Real. Aced. Méd. Barcelona - 8 Avril 1958.

- BEILER J.M., BRENDDEL R. et MARTIN G.J.
Action of parenteral trypsin on experimentally-induced edema of different types in rats.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1955, 89, 274.
- BEILER J.M., MARTIN G.J.
Proteolytic enzymes in tissue permeability.
Fed. Proc. 1955, 14, 180.
- BEILER J.M., BRENDDEL R.R., MARTIN G.J.
Influence of serum inhibitor on antiphlogistic action of trypsin.
Fed. Proc. 1956, 15, 217.
- BOINET G., MARTY R.
Etude expérimentale et clinique : l'action de l'alphachymotrypsine en gynécologie et obstétrique.
C.R. Sté Fr. Gyn. 1961, 31, 271.
- BOUCHE J., CHAIX G., NANNEQUIN M.
L'alphachymotrypsine en otologie.
Annales d'otolaryngologie, 1960, 77, 763.
- BOURDET P.
L'alphachymotrypsine en chirurgie thoracique.
Bull. Mém. Sté Chir. Paris 1961, 51, 162.
- CAUSSE J.
L'alphachymotrypsine. Premiers essais d'un enzyme protéolytique en cophochirurgie.
Annales d'oto-laryngologie 1959, 10-11, 922.
- CARLIER G., CARON A., LARERE.
Intérêt de l'alphachymotrypsine en traumatologie et chirurgie maxillo-faciale.
Revue de stomatologie 1960, 61, 124.
- CETRULO G.I.
Use of trypsin intravenously in a gunshot wound.
J. Amer. Med. Assoc. 1953, 152, 605.
- CHASSAGNE P., BLONDET P., HENNEQUET A.
Streptokinase et processus fibrinolytiques.
Thérapie. 1952, 7, 231.
- CHILLIO J.P.
L'alphachymotrypsine en gynécologie.
Thèse Méd. Alger 1961.
- CIULLA U.
Uso parenterale della tripsina e chimotripsina in ostetricia e ginecologica.
Simposio sulla tripsina e chimotripsina.
Atti della societa lombarda di Scienze medico-biologiche 1959, 14 (supplemento).
- CLAES LE GRAND.
La zonulolyse enzymatique.
Soc. Belg. d'ophtalm. 1958, 119, 191.

- CLIFTON E.E., GROSSI C.E., CANNARNELA D.
Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (fibrinolysin).
Ann. Surg. 1954, 139, 52.
- CLIFFTON E.E. The use of plasmin in humans.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-1958, 68, 209.
- COHEN H., GRAFF H., KLEINBERG W.
Inhibition of dextran edema by proteolytic enzymes.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1955, 88, 517.
- COHEN H., KLEINBERG W., CHAFLIN D., GRAFF M.
Effect of proteolytic enzymes on granuloma formation.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1956, 92, 722.
- CONNEL J.F., ROUSSELOT L.M.
The evaluation of anti-inflammatory drugs in surgical lesions.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-1958, 68, 155.
- COSTA P.N., FONTANA P.F.
Broncholithiase et suppuration pulmonaire. Possibilités thérapeutiques du traitement antibiotico-enzymatique endobronchique.
La Clinica, 1959, 19, 321.
- DEBAIN J.J., FABRE, SIARDET.
L'alphachymotrypsine dans les catarrhes tubaires et les otites chroniques. Incidents et accidents. Technique et résultats.
Annales d'otolaryngologie 1960, 948.
- DELAUNAY A., BAZIN S.
Bases expérimentales d'une thérapeutique anti-inflammatoire par la trypsine et la chymotrypsine.
Revue de pathologie générale et de physiologie clinique 1960, N° 720, 951.
- DESTRO F. PAGANI C.
Ricerche sperimentali sul meccanismo di azione terapeutica della tripsina e chimotripsina.
Biologica latina, 1959, 12, 583.
- DOBBIER P. Traitement des sinusites chroniques maxillaires par lavage de sinus et instillations d'alphachymotrypsine et antibiotiques appropriés.
Le Scalpel. 1961, 21, 484.
- DUFOURMENTEL C., MOULY R., PREAUX J.
L'alphachymotrypsine en chirurgie plastique.
Presse Méd. 1960, 68, 213.

- ERMIGLIA G. L'efficia dell'enzinotherapia nelle mastiti (acute e croniche).
Riv. Ost. Gin. Prat. 1959, 10, 890.
- FELISATI D., SCEVOLA M.E.
Ricerche su gli enzini proteolitici pancreatici per via endobronchiale.
Arch. Sc. Med. 1955, 5, 320.
- FELISATI D. Impiego della tripsina in otorinolaringoiatria.
Symp. Trypsine et Chymotrypsine de Milan 1959.
Atti della Societa Lombarde di Scienze medico biologiche 1959, supplemento 14.
- FISHER M., WILLENSKY N.
Parenteral trypsin in acute thrombophlebitis.
N.Y. State J. Med. 1954, 54, 659.
- FRIMAT Application de l'enzymothérapie par l'alphachymotrypsine en traumatologie.
Thèse med. Lille 1960.
- FULLGRABE E.A. Clinical experiences with chymotrypsin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-1958, 68, 192.
- GARES L'alphachymotrypsine en gynécologie.
VIIème Cong. Théor. Genève Oct. 1961
Méd. et Hyg. 1961, 19, N° 518.
- GAZZANIGA et Collaborateurs.
Emploi parenteral de la trypsine et chymotrypsine en neuro-chirurgie.
Atti della Societa Lombarde di scienze medico biologiche 1959, supplemento 14.
- GORDON S., ABLONDI F.B., CEKLENIK W., HUTCHINGS B.L.
Effect of streptokinase on mustard oil inflammation of the rabbit eye.
Am. J. Phys. 1956, 186, 219.
- GRASSI C. L'uso parenterale de la tripsina e chimotripsina nelle effezioni dell apparato respiratorio.
Atti della societa lombarde di scienze médico biologiche 1959, supplemento 14.
- HAMDY M.K. RHEINS M.S., DEATHERAGE P.E.
Bruised tissue IV
Effect of streptokinase and trypsin on healing.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1958, 98, 763.
- HLADOVEC J., MANSFELD V., HORAKOVA Z.
Inhibitory action of trypsin and trypsin-inhibitors on experimental inflammation in rats.
Experientia, 1958, 14, 146.

HLADOVEC J. et Collaborateurs.

Antiphlogistische Wirkungen vom proteasen inhibitor aus
Kartoffeln auf verschieden typen der experientellen Ent-
zündungen.

Arch. Int. Pharm. Terap. 1960, 128, 434-54.

IGLAUER A., SIMON D.L.

The use of intramuscular injection of trypsin and chymo-
trypsin on ulcerative lesions.

Jour. Chronic. Dis. 1958, 7, 476.

INNERFIELD I.W., SCHWARZ A.W., ANGRIST A.

The fibrinolytic and anti-coagulant effects of intravenous
crystalline trypsin.

Bull. N.Y. Acad. Med. 1952, 28, 537.

INNERFIELD I.W., SCHWARZ A.W. et ANGRIST A.

Intravenous trypsin : its anti-coagulant, fibrinolytic
and thromboplastic effects.

J. Chir. Invest. 1952, 31, 1049.

INNERFIELD I.W. ANGRIST A., et SCHWARZ A.W.

Parenteral administration of trypsin clinical effect in
538 patients

J. Amer. Med. Assoc. 1953, 152, 597.

INNERFIELD I.W.

The anti-inflammatory effect of parenterally administered
proteases.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-58 , 68, 167.

JACKSON I.J. GUEST M.M. ANDREWS C. et CELANDER D.R.

Clinical uses of enzymes in neuro-surgery.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-58, 68, 230.

JALDECASAS F., PUIG-MUSET P.

L'alphachymotrypsine en thérapeutique.

Med. Hyg. 1960, 472, 573.

JOHNSON A.J., TILLET W.S.,

The lysis in rabbits of intra-vascular blood clots by the
streptococcal fibrinolytic system (streptokinase).

J. exp. Med. 1952, 95, 449.

JULIEN R.G.

La zonulolyse enzymatique dans l'opération de la cataracte.

Ann. d'oc. 1958, 191, 854.

KELLNER A., ROBERTSON T.

Selective necrosis of cardiac and skeletal muscle induced
experimentally by means of proteolytic enzyme solutions
given intravenously.

J. exp. Med. 1954, 99, 387.

KLEINFELD G., HABIF D.V.

Effect of trypsin and chymotrypsin on the granuloma pouch.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1954, 87, 585.

KRYLE L.S., CALVELLI E., BONHAM D., KUPPERMAN H.S.

Clinical studies on the use of parenteral trypsin and chymotrypsin in peripheral vascular disease.
Angiology 1956, 7, 287.

KRYLE L., ARNOLDI C., KUPPERMAN H.S.

The therapeutic effectiveness of trypsin in the treatment of thrombophlebitis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-58, 68, 178.

LAGROT F., ANTOINE G.

Alpha-chymotrypsine et chirurgie plastique.
Afrique Franç. Chir. 1960, XVIII, 17.

LARUELLE

L'alphachymotrypsine-contribution à l'étude de l'enzymothérapie.
Thèse Méd. Paris 1960.

LEGRAND J., HERVONET P., BARON A., KNEJEV M.

L'alphachymotrypsine dans l'opération de la cataracte,
Bull. Soc. Opht. Franç. 1958, N° 9-10, 695.

LESH B., HAKIM A., DAILEY P.

Nouveaux résultats cliniques de la chymotrypsine.
VIIème Cong. Un. Int. Théor. Genève Octobre 1961,
Méd. Hyg. 1961, 19, N° 518.

LOPEZ PRATS J.-L.

Notre expérience dans le traitement de la péri-arthrite scapulo-humérale par la chymotrypsine.
Méd. Clin. 1958, 31, 29.

LOUROS N., KASKARELIS D.

Le traitement de l'obturation tubaire par l'alpha-chymotrypsine.
Rev. Fr. Gyn. Obst. 1960, 55, 345.

LURASCHI C.

L'associazione tripsina-chimotripsina per via intra-muscolare nella terapia delle tromboflebiti di pertinenza ostetrica e ginecologia.
Riv. Ost. Gin. Prat. 1957, 39, Supp. 11, 1163.

LURASCHI C.

La terapia anti-inflammatoria con enzimi pancreatici proteolitici per via parenterale in campo ostetrico e ginecologico.
Riv. Ost. Gin. Prat. 1958, 40, 58.

- MAIRE R., Etude de l'action de la - Chymotrypsine dans les gastrites.
La clinique, 1961, 56, 53.
- MANGIONE F. Studio clinico sulle applicazioni pratiche degli enzimi
protéolitici : l'Alpha-Chimotripsina per aerosol.
Rass. clin. Terapia. Scienze, affini. 1961, 60.
- MARTIN G.J., BRENDDEL R., et BEILER J.M.,
Effects of parentally administered trypsin and phosphory-
lated hesperidin.
Arch. int. Pharmacod., 1953, 96, 124.
- MARTIN G.J., BRENDDEL R. et BEILER J.M.,
Inhibition of egg-white edema by proteolytic enzymes.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1954, 86, 636.
- MARTIN G.J. An anti-inflammatory effect of trypsin.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, 68, 70.
- MATSCHER R. LUPO,
Contributo allo studio dell'attività antiflogistica delle
chimotripsina e suoi rapporti col potere protéolitico.
Boll. Soc. IT. Spé. 1958, 34, 567.
- MAURI S.,
Trattamento enzimo balsamico per via aerosolica nella tera-
pia delle affezioni dell'albero respiratorio.
Gazz. Led. Ital. 1961, 120, 103.
- MENDLEY Ch.-D., ROBBINS K.-C., DERTINGER B. et Coll.
Studies on proteolytic enzymes. I. Toxicology of crystal-
line trypsin and chymotrypsin.
Arch. Int. Pharm. 1956, 106, 164.
- MENEGAUX G., DETRIE PH.
Traitement local des brûlures par une trypsine cristallisée.
La Presse Médicale 1955, 63.
- MERIEL P., RUFFIC R., FOURNIC A., CUQ P.
Le traitement des péri-arthrites scapulo-humérales par
les injections locales de trypsine & de chymotrypsine.
La Presse Médicale 1960, 68, 500.
- MIECHOWKI W.L., ERCOLI N.
Studies on proteolytic enzymes-trypsin and chymotrypsin in
relation to inflammatory processes.
J. Pharm. Exp. Thér. 1956, 116, 43.
- MONCEAUX R.-N.
Quelques nouveautés importantes en thérapeutique enzyma-
tique.
Moniteur Pharm. et Labor. 1960, 14, 429.

- MONTETE P. Trypsine par voie intra-musculaire dans les inflammations pelviennes.
Presse Méd., 1958, 66, 1034.
- MOORE F.T., Report on seventy five patient treated with chymar.
Brit. Jour. Plastic. Surg. 1959, 11, 335.
- MORIZOT Essai clinique et biologique de l'alphachymotrypsine en chirurgie plastique et maxillo-faciale
Thèse Médecine Paris 1961, N° 468.
- MOSER M.K., Thrombolysis with fibrinolysin.
New therapeutic approach to thrombo embolism.
J.A.M.A. 167, n° 14, 1695.
- MOSS J.M., BRENDEN R., SIMON H., BEILER J.H., et MARTIN G.J.
Effect of trypsin on wound healing.
Arch. Intern. Pharm. Thérap. 1957, 110, 375.
- NEURATH H. DIXON G.H.
Structure and activation of Trypsinogen and Chymotrypsinogen.
Fed. Proc. 1957, 16, 791.
- REICH W.J., NECHTOW M.J.
Chymotrypsin thérapie
Am. Pract. dig. Treat. 1960, 11, 45.
- OHLENBUSCH K.D. Raisons structurelles fondamentales de la thérapie enzymatique.
Die Med. Welt. 1960, 52-53, 2741.
- ORLANDI O., FERRERO P.G.,
L'emploi de la trypsine chymotrypsine par voie parentérale dans le traitement des suppurations bronchiques et pulmonaires.
Gazetta Med. Ital., 1959, 118, 385.
- PARSONS D.J. Emploi de la Chymotrypsine
Clinical Med. 1958, 5, 1491.
- POLONOWSKI M., BOULANGER P., MACHEBOEUF M., ROCHE J.
Biochimie Médicale 6ème édition 1959, 2, 374.
- PUIG LEAL J. Le traitement de la péri-arthrite scapulo-humérale avec l'Alpha-Chymotrypsine.
Rhumatologie 1958, 10, 66.
- PURDI D., L'Alpha-Chymotrypsine.
Pharm. Jour. 1959, 182, 405.
- PRUERTER D. Chymotrypsin as a debriding agent.
Can. Med. Jour. 1957, 67, 1040.

- RAPOPORT C., The use of trypsin in the therapy of tuberculous lymphadenites and tuberculous fistulae.
Dis. Ches. 1958, 34, 154.
- RAVINA A., Trypsine et Chymotrypsine,
La Presse Médicale 1959, 67, 1782.
- REINHAREZ D. Trypsine et Chymotrypsine en angéiologie
VIIème Cong., Un. Int. Ther. Genève 5, 8, X, 1961,
Med. Hyg. 1961, 19, 518.
- REISER H.G., ROETTIF L.C., CURTIS G.M.
Selective physiologic debridement with tropical trypsinic enzymes.
Am. Jour. Surg. 1953, 85, 53, 376.
- RICO ESPINEL O., MORENO BOTIN E.
Résultats obtenus avec l'aérosolthérapie de chymotrypsine dans les processus broncho-pulmonaires.
VIIème Cong. Un. Int. Thér. Genève, 5, 8, X, 1961,
Méd. Hyg. 1961, 19, 518.
- ROBINSON W., WOOLEY P.B., ALTOUNYAN R.E.C.
Réduction of sputum viscosity in chronic bronchitis.
Lancet. 1958, 11, 819.
- ROLLE Mme. Applications de l'alpha-chymotrypsine en chirurgie plus spécialement en chirurgie d'accident.
VIIème Cong. Un. Int. Ther. Genève 5, 8, X, 1961.
Med. Hyg. 1961, 19, 518.
- ROVERY M., DESNUELLE P., BONJOUR G.
sur le mode d'attaque de la globine de cheval par la trypsin et la chymotrypsine.
Bioch. Bioph. Acta 1950, 6, 166.
- ROVERY M. DESNUELLE P.,
Sur les amino-acides libérés pendant l'hydrolyse de la globine de cheval, par la pepsine, la trypsin et la chymotrypsine cristallisées.
Bioch. Bio Ph. Acta 1951, 7, 600.
- ROVERY M., DESNUELLE P.,
Sur le mécanisme chimique de l'activation du Chymotrypsinogène de boeuf par la trypsin.
C.R.S.B. 1954, 148, 1437.
- RUDAUX P., Acquisitions en thérapeutique O.R.L. en 1960.
Fiches Médicales 1960, 3.
- RUFFIE R., FOURNIE A., CUQ P.,
Le traitement des péri-arthrites scapulo-humérales par les injections de trypsin et chymotrypsine.
La Clinique 1959, 532.

- SANS SOLA L., BARCELO P.,
Nouveau traitement des péri-arthrites scapulo-humérales
Rhumatologie 1956, 4, 158.
- SAVI C.
L'impiego della tripsina per via intramuscolare nel trattamento della forme infiammatorie ginecologiche
Minerva ginecologica, 1957, 9, 569.
- SCARBONCHI L.E.,
La chymotrypsine dans les raideurs articulaires post-traumatiques.
VIIème Cong. Int. Thérap. Genève Oct.1961.
Med. Hyg. 1961, 19, 518.
- SCHOSTOK P., WALTHER D.,
Die Anwendung von proteolytischen Fermenten in der Traumatologie.
Monat. Unfalheilk 1960, 63.
- SCHRAMM W.,
Sur le traitement des oedèmes et tuméfactions post-traumatiques par une enzyme protéolytique.
Die Mediz. Welt. 1961, 51, 2707.
- SCOTT A.,
A Study of the action of chymotrypsin on the skin.
J. Invest. Der. 1958, 30, 201.
- SELYE K.
Effect upon inflammation of topical treatment with trypsin.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1954, 86, 6.
- SHERRY S., TROLL W., et GOTTESMAN L.,
Studies on the action of intra-venously administered trypsin.
J. Lab. Clin. Med., 1952, 40, 942.
- SHERRY S., TITCHENER A., GOTTESMAN L., WASSERMAN P., et TROLL W.,
The enzymatic dissolution of experimental arterial thrombi in the dog by trypsin, chymotrypsin and plasminogen activators.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1303.
- SHERRY S., et ALKAJAERSIG N.,
Biochemical, experimental and clinical studies of proteolytic enzymes with particular reference to the fibrinolytic enzyme of human plasma.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 68, 52.
- SIARDET J.,
L'alphachymotrypsine dans le traitement des tympano-scléroses adhésives.
Entretiens de Bichat Paris 1961, Oct. 575.
- SILBERT N.E.,
Intra-muscular trypsin in chronic chest diseases.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957-58, 68, 238.



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-90